



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

USO DE NAPROXENO NA REDUÇÃO DE SENSIBILIDADE
RELACIONADA A CLAREAMENTO DENTAL: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO

Aracaju

Fevereiro/ 2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

USO DE NAPROXENO NA REDUÇÃO DE SENSIBILIDADE
RELACIONADA A CLAREAMENTO DENTAL: ENSAIO CLÍNICO
RANDOMIZADO CONTROLADO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal de Sergipe, para obtenção do título de Mestre em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Faria-e-Silva
Co-orientadora: Prof. Dr^a. Flavia Pardo Salata Nahsan

Aracaju

Fevereiro/ 2016

RESUMO

Apesar do sucesso das técnicas de clareamento dental realizada em consultório, alta incidência de sensibilidade trans- e pós-operatória ainda é relatada pelos pacientes. Esta é causada pela inflamação do tecido pulpar, sendo que o uso de anti-inflamatórios previamente ao procedimento pode reduzir a sensibilidade. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar, através de um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego e com desenho *cross-over*; o efeito do uso do anti-inflamatório Naproxeno previamente ao clareamento na sensibilidade dental. Cinquenta pacientes foram submetidos a duas sessões de clareamento dental com peróxido de hidrogênio a 35%, em uma única aplicação de 40 minutos, com intervalo de 7 dias entre sessões. Uma hora antes do procedimento, o paciente recebeu uma cápsula de Naproxeno (500 mg) ou placebo, de acordo com a randomização, sendo o tratamento invertido na segunda sessão. O nível de sensibilidade foi avaliado durante e imediatamente após o clareamento utilizando a escala visual analógica (EVA) e a escala verbal e após 24 horas utilizando apenas a escala verbal. A eficácia do clareamento foi avaliada com a escala *bleach guide*. O risco relativo de sensibilidade foi calculado e ajustado por sessão, enquanto a comparação do risco agrupado foi realizada pelo teste de McNemar. Os dados sobre o nível de sensibilidade para ambas às escalas e referente à avaliação de cor foram submetidos a Friedman, Wilcoxon e Mann-Whitney ($\alpha = 0,05$). O uso de naproxeno apenas alterou o o risco e nível de sensibilidade dentária relatado na segunda sessão, reduzindo ambos. A sequência de tratamento não afetou a eficácia do clareamento. A administração preventiva de dose única do Naproxeno teve efeito limitado na prevenção de sensibilidade causada pelo clareamento.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios; Clareamento Dental; Sensibilidade da dentina

ABSTRACT

Despite the successful of tooth bleaching techniques performed in office, high incidence of trans- and post-operative sensitivity has been reported by patients. This is caused by pulp tissue inflammation, while using anti-inflammatories prior to procedure might be able to reduce the sensitivity. Thus, the aim of this study was evaluated, by a controlled, randomized, double-blinded, clinical trial with cross-over design; the effect of using the anti-inflammatory Naproxen prior to bleaching on tooth sensitivity. Fifty patients were submitted to two sessions of in-office tooth bleaching with 35% hydrogen peroxide used in a single application of 45 minutes with an interval of 7 days. One-hour prior of procedure, the patient randomly received a single dose of Naproxen (500 mg) or placebo in a double-blind, randomized, and crossover design. The sensitivity level was evaluated during and immediately after the bleaching using verbal and analogic visual analogue (VAS) scales; and after 24h using only the verbal scale. The bleaching effectiveness of procedures was evaluated with bleach guide scale. Relative risk to sensitivity was calculated and adjusted by session, while comparison of overall risk was performed by McNemar's Test. Data on the sensitivity level for both scales and shade were subjected to Friedman, Wilcoxon and Mann-Whitney tests ($\alpha = 0.05$). The use of Naproxen only affected the risk and level of tooth sensitivity reported only at the second session, reducing the risk and level. The sequence of treatment did not affect the beaching effectiveness. Preventive use of Naproxen only reduced the tooth sensitivity reported by patients immediately after the second session of bleaching.

Keywords: Anti-inflammatory agents; Tooth Bleaching; Sensitivity, Tooth; Prescriptions, Drug.

SUMÁRIO

1. Introdução	1
1.1 Estabelecimento do problema	1
1.2 Estado da arte	1
1.3 Identificação da proposta	2
2.Objetivos.....	3
2.1- Geral	3
2.2. - Específicos.....	3
3.Materiais e Métodos	4
3.1 Desenho experimental.....	4
3.2 Método	4
3.2.1 Calibração dos avaliadores.....	4
3.2.2 Cálculo Amostral.....	5
3.2.3 Seleção da amostra	5
3.2.4 Avaliação inicial (linha de base)	6
3.2.5 Aleatorização.....	7
3.2.6 Intervenção	7
3.2.7 Protocolo de clareamento	8
3.2.8 Avaliações	8
3.2.9 Cegamento.....	9
3.3 Análise estatística.....	9
4. Resultados.....	111
6-Considerações Finais.....	34
7- Comunicado de imprensa (PRESS RELEASE):	35
Referências	37

ANEXO I – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	39
ANEXO II – Registro do ensaio clínico	41
ANEXO III – Resultado dos testes de Concordância.....	43
ANEXO IV – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)	44
ANEXO V – Escala de Corah	46
ANEXO VI – Ficha de avaliação de cor	48
ANEXO VII – Ficha de avaliação de sensibilidade	51

1. Introdução

1.1 Estabelecimento do problema

O clareamento dental é uma técnica não invasiva para tratar dentes apresentando alteração de cor, que apresenta elevado índice de sucesso em relação à eficácia na obtenção da cor (1). Dentre as técnicas empregadas no clareamento de dentes vitais, a técnica realizada em consultório apresenta grande aceitação por parte dos pacientes, principalmente por aqueles que não se adaptam ao uso de moldeiras ou apresentam contraindicação para a técnica supervisionada, como alterações gastrointestinais (2). Na técnica de consultório, agentes clareadores a base de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em alta concentração é empregada. Os radicais livres gerados pela quebra do peróxido degradam a estrutura orgânica de dentina e resultam em clareamento da mesma (3). Entretanto, tem sido demonstrado que o H_2O_2 e seus derivados são capazes de difundir através dos tecidos duros dentais e alcançar a polpa dental (4,5).

A presença destes componentes no tecido pulpar resulta em reações oxidativas com liberação de mediadores químicos como trifosfato e adenosina, que excitam os nociceptores pulpares (4). Clinicamente, estas reações resultam em sensibilidade dental durante e após o procedimento de clareamento. Ensaios clínicos têm relatado riscos relativos de sensibilidade durante/após clareamento dental em consultório variando de 60 a 90%, sendo este o principal efeito adverso relacionado ao procedimento clareador (6,7). Mesmo sendo este aumento da sensibilidade dental transitória, desaparecendo pouco tempo após o término do procedimento, pode levar o paciente a interromper o tratamento, comprometendo os resultados.

1.2 Estado da arte

Buscando a redução da sensibilidade provocada pelo clareamento dental, o uso de agentes dessensibilizantes (8), e anti-oxidativos (6), previamente ao início do procedimento clareador tem sido avaliado, com resultados conflitantes. Além da não comprovada eficácia, estes protocolos aumentam o número de passos operatórios e reduzem a sua aceitação por parte do clínico. Outra abordagem é a prescrição de agentes anti-inflamatórios ao paciente para ser usado previamente ao procedimento clareador (6,7,10). O uso prévio de Ibuprofeno (7,10) e Etoricoxibe (6) entretanto, não

demonstrou ser eficiente na redução da presença ou ausência de sensibilidade pós-clareamento dental em consultório, e nem afetou significativamente a intensidade desta sensibilidade. A inefetividade destes anti-inflamatórios na redução da ação da Bradicinina e substância-P, mediadores importantes da dor pulpar provocada pelo clareamento dental, pode estar relacionada a não redução da sintomatologia dolorosa quando estes anti-inflamatórios foram utilizados (11,12). Entre as drogas anti-inflamatórias com ação sobre estes mediadores está o naproxeno (13), que é um anti-inflamatório não-esteroidal (AINE) com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas. Esta droga, após administração oral, atinge picos de níveis plasmáticos após 2 a 4 horas, com efeito analgésico iniciando em até 1 hora.

1.3 Identificação da proposta

Esta proposta objetivou, através de ensaio clínico randomizado controlado, avaliar a eficiência do uso do Naproxeno, previamente ao procedimento clareador, na redução da sensibilidade pós-operatória.

2.Objetivos

2.1- Geral

Avaliar o efeito do uso do anti-inflamatório naproxeno na redução de sensibilidade dental previamente ao clareamento dental em consultório

2.2. - Específicos

- ✓ Avaliar a presença ou ausência de sensibilidade dentária (risco absoluto), com relação ao uso prévio do anti-inflamatório naproxeno, durante o procedimento de clareamento dental em consultório, imediatamente após e nas primeiras 24 horas após o procedimento.
- ✓ Avaliar a intensidade de sensibilidade dentária, com o uso prévio do anti-inflamatório naproxeno, durante o procedimento de clareamento dental em consultório, imediatamente após e nas primeiras 24 horas decorridas do tratamento;
- ✓ Avaliar as alterações de cor, com relação ao uso prévio do anti-inflamatório naproxeno, obtidas com o protocolo de clareamento dental utilizado.

3. Materiais e Métodos

3.1 Desenho experimental

Esta pesquisa foi aprovada (número de protocolo - CAAE: 37578714.4.0000.5546) através da plataforma Brasil e pela comissão para proteção dos seres humanos através da instituição proponente - Universidade Federal de Sergipe (Anexo I), e registrada em <https://clinicaltrials.gov> sob protocolo número NCT02463552 (Anexo II). Trata-se de um ensaio clínico randomizado controlado, conduzido seguindo as recomendações do Consort (<http://www.consort-statement.org/>) intervencionista, com desenho *cross-over*, taxa de alocação de 1:1, o uso de placebo como controle e tendo de como desfecho principal o risco absoluto de sensibilidade pós-operatória observado imediatamente após o procedimento clareador.

O ensaio foi baseado na seguinte questão PICO, havendo alteração apenas do componente P entre cada intervenção:

P (*Population* – população do estudo): pacientes adultos acima de 18 anos e que apresentem necessidade de clareamento dental.

I: (*Intervetion* – intervenção experimental): Uso prévio Naproxeno previamente ao clareamento dental em consultório.

C: (*Control*– intervenção controle): Uso prévio de placebo ao clareamento dental em consultório.

O: (*Outcomes* – resultado, ou desfecho primário): presença ou ausência de sensibilidade dental após o procedimento clareador.

3.2 Método

3.2.1 Calibração dos avaliadores

Para calibração do uso da escala de cor, os dois avaliadores responsáveis pelas análises, foram previamente calibrados. Para isto, foi realizado um encontro de calibração para discussão prévia sobre o uso da escala Bleachguide (Vita-Zahnfabrik, Bad Säckinge, Alemanha). Em seguida, foi realizada a análise da cor dos dentes antero-superiores de quatro voluntários. Uma nova análise de cor foi feita três dias após a primeira com os mesmos voluntários. Testes de concordância inter- e intra-examinador foram realizados, utilizando a medida de concordância Kappa (Anexo III). Os

avaliadores 1 e 2 apresentaram índices de concordância intra-examinador de 0,795 e 1,000, sendo classificadas como substancial e quase perfeita, respectivamente. Já a concordância inter-examinador foi de 0,683, sendo considerada substancial.

3.2.2 Cálculo Amostral

A amostra foi constituída de participantes que procuraram o atendimento Odontológico, nos ambulatórios do Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe, em busca de clareamento dental. O cálculo amostral foi feito baseado no desfecho binário (risco de sensibilidade imediatamente após o procedimento) e para superioridade de tratamento. Para o cálculo, considerou-se um poder de teste de 80%, um nível de significância de 5%, taxa de presença de sensibilidade para o grupo controle de 90% (7), e uma redução do risco para 60% com o tratamento para se considerar diferença estatística, em um desenho cross-over. A fórmula utilizada foi: $n = f(\alpha/2, \beta) \times [p1 \times (100 - p1) + p2 \times (100 - p2)] / (p2 - p1)^2$, como ajuste $n_{adj} = n \times 10,000 / (100 - c1 - c2)^2$. Encontrou-se uma amostra de 50 pacientes.

3.2.3 Seleção da amostra

Para definição da amostra foram seguidos os seguintes critérios:

Critérios de inclusão

- Qualquer indivíduo que apresentou interesse no clareamento dental com idade mínima de 18 anos;
- Estar de acordo em participar e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).
- Pacientes que apresentam todos os dentes anterossuperiores com cor igual ou mais escura que 2.5 M2 (na escala Vita Bleach Guide).

Critérios de não inclusão

- Presença de restaurações nos dentes anterossuperiores;
- Ter sido submetido a tratamento clareador prévio;
- Ser fumante;

- Apresentar alguma condição clínica geral e/ ou oral pré-existente que coloque o indivíduo em risco durante o estudo;
- Estar grávida ou lactante;
- Paciente com algum tratamento dental planejado para ser executado durante o curso do estudo, ou seja, usuário de aparelho ortodôntico fixo;
- Paciente com doença periodontal generalizada;
- Manchamento intrínseco complexo devido a tetraciclina, fluorose ou hipocalcificação;
- Sensibilidade dental prévia;
- Reação alérgica aos componentes da droga anti-inflamatória a ser utilizada no estudo ou qualquer alteração clínica que contraindique o uso da mesma.

Critérios de exclusão

- Presença de sensibilidade na avaliação inicial;

Após a seleção dos pacientes, foi realizada a abertura de prontuário, utilizando o mesmo dos ambulatórios de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe. Em seguida, o paciente assinou o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo IV). Bem como foi feita a distribuição do questionário correspondente à escala de Corah (que avaliou o nível de ansiedade do paciente antes de iniciar o procedimento clareador- Anexo V).

3.2.4 Avaliação inicial

Para avaliação dos pacientes, foram utilizadas as fichas do Anexo VI e VII. Previamente à avaliação da cor inicial, realizou-se a profilaxia dental com escova Robson e uma mistura de pasta de pedra pomes e água em todos os pacientes, para a eliminação de manchas extrínsecas. A avaliação de cor dos elementos dentais durante toda pesquisa foi realizada através de escores baseado na escala Vita Bleach Guide, feita através de semelhança visual entre a cor da escala e a do dente pelo avaliador.

A Análise de sensibilidade foi feita através de duas escalas, verbal e visual analógica (EVA). Para a escala verbal o paciente relatou o seu nível de sensibilidade em uma escala de 0 a 4, onde 0 = nenhuma, 1 = leve, 2 = moderada, 3 = considerável e 4 = insuportável. Já a EVA consiste em uma escala com 10 cm de comprimento graduada

da cor verde, correspondendo à ausência de dor, ao vermelho, dor insuportável (Figura 1). Baseado nesta gradação, o paciente indica seu nível de dor através de uma marcação com uma caneta esferográfica. Em seguida, a distância do ponto de marcação até o extremo verde (ausência de dor) foi mensurada com uso de um paquímetro digital, sendo este valor equivalente ao nível de sensibilidade sentida pelo paciente naquele momento. Para esta avaliação inicial um leve jato de ar foi aplicado sobre a face vestibular dos incisivos centrais. Foram excluídos da pesquisa paciente que apresentaram escores diferentes de 0, na escala verbal, nesta fase.

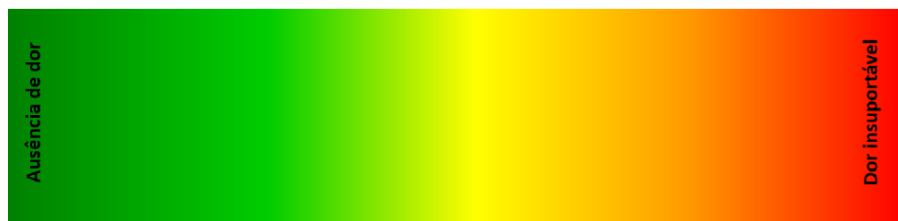


Figura 1. Escala visual analógica.

3.2.5 Aleatorização

Para definição do protocolo de clareamento que foi realizado, a lista de randomização foi criada utilizando a página www.sealedenvelope.com. Para isto foi utilizado um iniciador (seed) em 1, dois grupos, para uma lista de extensão de 50 (tamanho amostral) e blocos de dois, sendo cada paciente reportado como um bloco. A lista foi gerada por um operador que não participou das intervenções e/ou avaliações. Este produziu envelopes lacrados numerados de 1 a 50, contendo em seu interior a sequência e intervenção a ser realizada para o paciente que recebeu a numeração (em ordem de triagem). O operador encarregado da intervenção apenas abriu o envelope no momento de entregar a cápsula (medicamento ou placebo) ao paciente antes de iniciar o procedimento clareador.

3.2.6 Intervenção

Os pacientes alocados para a intervenção receberam o anti-inflamatório Vimovo® (Phateon Pharmaceuticals Inc., Cincinnati, OH, EUA), à base de 500 mg de Naproxeno e 20 mg de esomeprazol magnésio tri-hidratado, em dose única 1 hora antes

do procedimento clareador. Para os pacientes alocados para o controle, comprimidos placebos de apresentação semelhante foram ministrados ao mesmo momento.

3.2.7 Protocolo de clareamento

Na sessão em que foi realizado o clareamento, antes de iniciar o procedimento, a proteção individual do profissional foi realizada com uso de gorro, óculos de proteção, máscara, luvas, avental; e do paciente, com óculos de proteção e lubrificante (vaselina) para os lábios. A profilaxia dos elementos dentais foi feita com uma mistura de pasta de pedra pomes e água com escova de Robson em baixa rotação. O isolamento dos arcos dentais do paciente foi feito através do uso de barreira gengival (Top Dam, FGM, Joinville, SC, Brasil), abridor bucal e gaze.

Cada paciente foi submetido a clareamento dental em consultório com agente clareador a base de peróxido de hidrogênio a 35% (Whiteness HP Blue, FGM, Joinville, SC, Brasil), conforme recomendação do fabricante, e aplicado em ambos os maxilares até 2º pré-molar com um pincel. O agente clareador permaneceu por 40 minutos em contato com a estrutura dentária, sendo sempre essa única aplicação que foi realizada nas sessões seguidas de clareamento.

3.2.8 Avaliações

Após tomar a medicação/ placebo antes do início do procedimento clareador, uma ficha contendo a escala de Ansiedade Dental de Corah (Anexo III) foi entregue ao paciente para que fizesse o seu preenchimento. Esta escala consiste de um questionário com 4 perguntas, cada uma com 5 alternativas de resposta, que procura avaliar os sentimentos, sinais e reações dos pacientes relacionadas ao tratamento odontológico. Cada alternativa de resposta recebe uma determinada pontuação (de 1 a 5), sendo que, ao final, os pacientes foram classificados quanto ao seu grau de ansiedade com base na somatória destes pontos. Escores menores que 12 são indicativos de baixa ansiedade odontológica; entre 12 e 14 são indicativos de moderada ansiedade e escores maiores que 14 são indicativos de elevada ansiedade.

As avaliações de cor e sensibilidade foram realizadas antes de iniciar o procedimento clareador (*baseline*). Após o início do procedimento clareador, o paciente foi monitorado e questionado sobre o nível de sensibilidade sentido nos períodos de 20 e 40 minutos, sendo que o maior nível de sensibilidade reportado entre esses dois

momentos de avaliação foi utilizado para determinar o escore correspondente à sensibilidade durante o procedimento. A sensibilidade foi novamente avaliada imediatamente após a finalização do procedimento clareador e remoção do agente clareador; e 24 horas após o procedimento, sendo usada apenas a escala verbal para esta mensuração.

Após uma semana, uma segunda sessão de clareamento foi realizada, seguindo o mesmo protocolo descrito previamente. Nesta segunda sessão, o paciente também recebeu o anti-inflamatório ou placebo, sendo que neste momento recebeu a cápsula diferente da recebida na primeira sessão (*cross-over*). Os níveis de sensibilidade foram mensurados antes, durante e após o procedimento. Já a cor dental foi apenas mensurada antes do procedimento. Vinte e quatro horas após a segunda sessão, a sensibilidade dental foi novamente mensurada através da escala verbal. Uma nova reavaliação de cor foi feita após uma semana da segunda sessão (14 dias da primeira sessão), sendo que neste momento não foi realizado nenhum procedimento clareador adicional.

Em todos os momentos de avaliação de cor, os escores das cores dos dentes antero-superiores eram determinados através da escala Vita Bleach Guide, segundo a seguinte sequência de valores (da mais clara para a mais escura): 0M1 – 1; 0,5M1 – 2; 1M1 – 3; 1M1.5 – 4; 1M2 – 5; 1,5M2 – 6; 2M2 – 7; 2,5M2 – 8; 3M2 – 9; 3,5M2 – 10; 4M2 – 11; 4,5M2 – 12; 5M2 – 13; 5M2.5 – 14; 5M3 – 15.

3.2.9 Cegamento

O placebo e o anti-inflamatório tiveram a mesma forma de apresentação (cápsulas semelhantes), sendo colocados em frascos identificados com as letras A ou B. Assim, o paciente e o operador desconheciam o conteúdo das cápsulas com Naproxeno/Placebo, enquanto que o avaliador não sabia a sequência de tratamento que o paciente foi alocado, sendo o estudo triplo-cego.

3.3 Análise estatística

Os dados de pacientes foram analisados quanto ao perfil de distribuição da idade, sexo e nível de ansiedade para cada sequência de tratamento. Para comparar os pacientes alocados em cada sequência de tratamento, os dados de idade foram analisados pelo teste de Mann-Whitney por apresentarem distribuição normal (teste de

Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$). As distribuições de sexo e nível de ansiedade foram analisadas pelo teste exato de Fisher e Qui-quadrado, respectivamente.

Para análise do risco de sensibilidade, com base na escala verbal, foi previamente definido a presença (pontuação diferente de 0) ou ausência de sensibilidade dentária em cada avaliação. Assim, calculou-se o risco relativo de sensibilidade através da razão entre os riscos absolutos do Naproxeno pelo placebo para cada momento da avaliação e sessão de clareamento, sendo também calculados os intervalos de confiança (95%). Diferenças no risco absoluto em cada momento de avaliação foram analisadas pelo teste exato de Fisher. Considerando que a sessão poderia afetar os resultados, para o cálculo do risco relativo global, o *odds ratio* foi previamente ajustado para a variável independente “sessão de clareamento” usando a estatística de Mantel-Haenszel. A homogeneidade dos *odds ratio* foi analisada pelos testes de Tarone e Breslow-Day. Em seguida, o *odds ratio* estimado foi convertido em risco relativo. A diferença entre os riscos absolutos globais para cada tratamento (Naproxeno/ placebo) foi analisada pelo teste de McNemar, considerando o desenho do estudo (cross-over).

Para ambas as escalas de avaliação da sensibilidade dentária, os dados dos escores observados em cada momento de avaliação/ sessão de clareamento foram submetidos ao teste de Mann-Whitney. Os escores médios de cada tratamento foram comparados usando o teste de Wilcoxon. Para análise de efeito clareador, as sequências de tratamento foram comparadas ao invés do tratamento. O teste de Mann-Whitney foi usado para comparar as sequências de tratamento em cada momento de avaliação. Para comparar os momentos de avaliação utilizou-se o teste de Friedman seguido pelo teste de comparações múltiplas de Tukey. Todas as análises estatísticas foram realizadas considerando um nível de significância de 95%.

4. Resultados

Preemptive use of naproxen on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a triple-blind, cross-over, randomized clinical trial

Running title: Naproxen and post-bleaching sensitivity

Micaelle Tenório Guedes Fernandes ¹, Savil Vaez Costa¹, Cláudio Moreira de Lima², Flávia Pardo Salata Nahsan³, Alessandro Dourado Loguércio⁴, André Luis Faria-e-Silva⁶

1. Graduate Student, Graduate Program in Dentistry, Federal University of Sergipe, Rua Claudio Batista s/n, 49060-102, Aracaju, SE, Brazil.
2. Adjunct Professor, Department of Pharmacy, Federal University of Sergipe, Rua Padre Alavares Pitanga, 248, Centro, Lagarto, SE, 49400-000, Brazil
3. Adjunct Professor, Department of Dentistry, Campus of Lagarto, Federal University of Sergipe, Rua Padre Alvares Pitangueira, 248, Centro, Lagarto, SE, 49400-000, Brazil.
4. Full Professor, Department of Restorative Dentistry, School of Dentistry, State University of Ponta Grossa, Rua Carlos Cavalcanti, 4748, Bloco M, Uvaranas, Ponta Grossa, PR, 84030-900 Brazil.
5. Adjunct Professor, Department of Dentistry, Federal University of Sergipe, Rua Claudio Batista s/n, 49060-102, Aracaju, SE, Brazil.

*Author to whom correspondence should be addressed.

André Luis Faria-e-Silva, Department of Dentistry, Federal University of Sergipe, Rua Claudio Batista s/n, 49060-100, Aracaju, SE, Brazil. Tel: +55 79 2105.1824, e-mail: fariaesilva.andre@gmail.com

Keywords: Adverse Effects; Bleaching Agents; Tooth Bleaching; Tooth Discoloration.

Clinical Relevance: The administration of single-dose naproxen to prevent tooth sensitivity caused by bleaching had limited effectiveness.

Summary

Objectives: A triple-blind, randomized, cross-over clinical trial evaluated prior use of the non-steroidal anti-inflammatory naproxen on sensitivity reported by patients undergoing in-office tooth bleaching.

Materials and Methods: Fifty patients were subjected to two sessions of in-office tooth bleaching with 35% hydrogen peroxide in a single application of 45 minutes for 2 sessions, with an interval of 7 days between applications. One hour prior to the procedure, each patient randomly received a single dose of naproxen (500 mg) or placebo. The patient's sensitivity level was evaluated during and immediately after the bleaching using two scales (verbal and visual analog); the verbal scale only was repeated after 24 h. The effectiveness of the bleaching procedures was evaluated with the bleach guide scale. Relative risk to sensitivity was calculated and adjusted by session, while comparison of overall risk was performed by McNemar's Test. Data on the sensitivity level for both scales and shade were subjected to the Friedman, Wilcoxon and Mann-Whitney tests ($\alpha = 0.05$).

Results: The use of naproxen only decreased the absolute risk and intensity of tooth sensitivity reported immediately after the second session. On the other hand, no measurable effect was observed during or 24 h after either session. The sequence of drug administration did not affect the bleaching effectiveness.

Conclusions: Preemptive use of naproxen only reduced tooth sensitivity reported by patients immediately after the second session of bleaching.

Keywords: Anti-inflammatory agents; Tooth Bleaching; Sensitivity, Tooth; Prescriptions, Drug.

Introduction

Tooth bleaching is a non-invasive procedure used with great success to treat teeth with color alteration that compromises aesthetics.¹⁻⁴ Among the techniques used for bleaching vital teeth, the technique performed in-office is usually indicated for clinical conditions, including for patients presenting with a contraindication for using the at-home technique (such as those with gastrointestinal disorders) or those who prefer not to use bleaching trays.⁵⁻⁷ The in-office techniques are performed using hydrogen peroxide (H_2O_2) at a high concentration for a shortened exposure time compared to the time needed to perform the technique at home. The H_2O_2 radicals are responsible for whitening the tooth, however, these radicals are also able to diffuse through the dentin and reach the dental pulp, resulting in inflammatory reactions of this tissue.⁸⁻¹⁰

The presence of these components generates oxidative reactions that release inflammatory chemical mediators and induce cellular apoptosis.^{11,12} Clinically, these reactions result in tooth sensitivity during and after the bleaching process, which is the main adverse effect associated with this procedure. Clinical trials have reported elevated absolute risk of developing tooth sensitivity during and after in-office bleaching, as more than 90% of patients subjected to the procedure report sensitivity.²⁻⁴ Sensitivity reported by patients is transient and disappears a few hours after the procedure; however, the presence of tooth sensitivity can impair the continuity of treatment and compromise its results.^{13,14}

Considering the high rate of tooth sensitivity reported by patients, several approaches have been evaluated that are aimed at reducing the sensitivity caused by dental bleaching, including the use of desensitizing agents¹⁵⁻¹⁸ or antioxidants¹⁹ prior to the bleaching procedure. However, these protocols increase the number of operatory steps, and clinicians prefer to limit the use of time-consuming protocols. The preemptive use of anti-inflammatories has also been attempted, but the drugs that have been evaluated were unable to prevent or reduce post-bleaching sensitivity.²⁰⁻²³ The limited action of these anti-inflammatories on bradykinin and substance P, which are important mediators of pain caused by tooth bleaching,^{24,25} can be related to the absence of favorable outcomes in previous trials.²⁰⁻²³ A common anti-inflammatory drug acting on these mediators is naproxen, which can help control tooth sensitivity.²⁶ Further,

naproxen is an effective treatment for postoperative pain when administered in a single dose.²⁶⁻²⁸

Thus, this randomized controlled clinical trial aimed to evaluate the effectiveness of preemptive prescription naproxen versus placebo on the absolute risk of postoperative tooth sensitivity (primary outcome) associated with in-office bleaching. The hypothesis was that administering a single dose of naproxen prior to an in-office bleaching procedure would reduce the absolute risk of postoperative tooth sensitivity. The intensity of tooth sensitivity and color evaluation, both secondary outcomes, were also evaluated.

Methods & Materials

This clinical trial was approved (CAAE: 37578714.4.0000.5546) by the scientific review committee and by the committee for the protection of human subjects of the local university. The protocol of study was registered at clinicaltrials.gov under No. NCT02463552 and followed the CONSORT statements.²⁹

Study Design

This study was a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial with a cross-over design. The patients included were submitted to two in-office bleaching sessions, receiving a placebo (control) or naproxen prior to the bleaching procedure, while different treatments were allocated for each session. A delay of one week between the session (*wash-out*) was established. The study was conducted at the school of dentistry of the local university from November 2014 to July 2015.

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients included in the study were at least 18 years old and in good general and oral health. Participants were recruited by advertisements attached to boards located on university buildings. Patients with caries, restoration, severe discoloration (e.g., stains caused by tetracycline), enamel hypoplasia, gingival recession, dentin exposure, pulpitis, or endodontics on any of the six upper anterior teeth were excluded. Participants who had undergone a previous bleaching procedure, presented prior tooth sensitivity, had a known allergy to any component of the medication used in the study, or were pregnant or breastfeeding were excluded. The tooth shade of eligible participants was evaluated using the Vita Bleach Guide (Vita-Zahnfabrik, Bad

Sackingen, Germany) scale, and only the participants presenting all six upper anterior teeth matched to the shade 2.5 M2 or the darker tab of this scale were included. Following color evaluation, a slight airstream was applied over the buccal surfaces of the upper maxillary teeth; patients reporting any tooth sensitivity at this time were excluded.

Sample Size Calculation

The sample size calculation was based on primary outcome data (absolute risk measured immediately after the procedure) from a previous study using a similar bleaching protocol.²⁰ The calculation was performed for a superiority trial with a binary outcome, considering a power test of 80%, a significance level of 5%, and a decrease of 30% for the experimental treatment compared to the control in a cross-over design. Thus, forty-eight patients were required, and 50 patients were included in the randomization to address the possibility of drop-out during the follow-up.

Random sequence generation and allocation concealment

A randomized list was computer-generated by a person not involved in the intervention or evaluation. The participants were defined as a block in the randomization process, and the sequence of treatment (placebo or naproxen) was randomly set for each block by using computer-generated tables. The sequence was inserted into sealed envelopes numbered from 1 to 50 that were opened by the operator only at the moment of the intervention. The patients were numbered according to the sequence of enrollment. Neither the participant nor the operator knew the group allocation determining blinding to the protocol.

Baseline Measurements

Two evaluators were previously calibrated to assess tooth shade using the Bleach Guide scale. The agreement evaluation was performed by analyzing the shade of the upper teeth of patients not included in the study two times, with a 3-day interval between. The two evaluators presented superior color matching competency according to the ISO (International Organization for Standardization)/TR 28642:2011. Thus, the calibrated evaluators evaluated the shade of the anterior upper teeth prior to the bleaching procedure based on a mismatch of color between the scale tabs and the

middle third of the tooth crown. The shade tabs selected were converted to scores ranging from 1 (whiter shade – 0 M1) to 15 (darker shade – 5 M3).

Considering a possible effect of dental anxiety of sensitivity reported by patients, the Corah's Dental Anxiety Scale was used to determine each patient's level of anxiety related to the procedure.³⁰ Each answer to the survey instrument was scored on a scale from 1 to 5 (four questions); and the sum of the scores was used to determine the level of anxiety: low – lower than 12, moderate - between 12 and 14, and high – higher than 14.

Intervention

Identical capsules containing either 500 mg of naproxen or placebo (inert content) were manufactured by the local university's department of pharmacy. The capsules were manufactured by individuals not involved in the intervention or evaluation and were placed into two bottles identified by letters according to the treatment. Neither the researchers responsible for the intervention and evaluation nor the patients knew the content of each capsule. One hour prior to the in-office bleaching procedure, the patient received a single dose of a capsule containing naproxen or placebo. Dental prophylaxis was performed with pumice and water using a rubber cup, and a light-polymerized resin dam (Top Dam, FGM, Joinville, SC, Brazil) was applied over the gingival tissue corresponding to the teeth to be bleached. A 35% hydrogen-peroxide-based whitening agent (Whiteness HP Blue, FGM, Joinville, SC, Brazil) was applied over the buccal surfaces of the teeth and remained in position for 40 min. A second session of bleaching was performed after one week in which the patient received a different treatment (naproxen or placebo) from the one received prior to the first session.

Evaluations

The tooth sensitivity reported by patients was recorded using both visual analog scale (VAS) and a verbal rating scale (VRS). For VAS, the patient set her/his sensitivity level by pointing with a pen to the colored 10-cm scale, which ranged from green (no pain) to red (extreme pain). The distance between the marking and the green border of the scale was recorded. Tooth sensitivity was also scored according to VRS, where 0 = none, 1 = mild, 2 = moderate, 3 = considerable, and 4 = severe. Tooth sensitivity was

evaluated during the bleaching procedure and immediately after bleaching agent removal. After 24 hours of the procedure, tooth sensitivity was recorded again using only the VRS. VRS defined the presence (score different from 0) or absence of tooth sensitivity in all time assessments. This binary outcome (main outcome) was used to define the risk to tooth sensitivity. A new shade evaluation of the six anterior maxillary teeth was performed one week after each bleaching session. All evaluations were performed by two evaluators blinded to the allocation assignment.

Statistical Analysis

The analysis followed the intention-to-treat protocol and involved all the participants, who were randomly assigned. The statistician was blinded to the study groups. Data from each patient's profile were analyzed regarding distribution of age, gender, and level of anxiety for each sequence of treatment. Age data were analyzed by Mann-Whitney Rank Sum Test due the absence of normal distribution (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0.05$). The proportions of each gender and level of anxiety were analyzed by Fisher Exact and Chi-square tests, respectively.

Based on the presence of any tooth sensitivity (scores different from 0 at VRS), the absolute risk, odds ratio, and relative risk, as well as confidence intervals (95 %), were calculated for each treatment for each evaluation/session of bleaching. For each session, differences in the presence/absence ratios were analyzed by the Fisher Exact test. For the overall risk related to each treatment, the odds ratio was adjusted to the independent variable "session of bleaching" using the Mantel-Haenszel statistic. The homogeneity of odds ratios was analyzed by Breslow-Day and Tarone's tests. Then, the odds ratio estimated was converted to relative risk, and the overall presence/absence ratios were analyzed by McNemar's Test, considering the study design (cross-over).

For both scales of tooth sensitivity evaluation, the data from the scores observed in each evaluation/session of bleaching were subjected to a Mann-Whitney Rank Sum Test. The average scores for each treatment were compared using a Wilcoxon Signed Rank Test.

For color evaluation, comparisons were performed among the sequences of treatment, while data from each moment of evaluation were submitted to a Mann-Whitney Rank Sum Test. The Friedman test followed by Tukey's post hoc test were

used to analyze the difference between the evaluations. All statistical analyses were performed considering a significance level of 95%.

Results

The participant's flow diagram in the different phases of the study is shown in Figure 1. None of the patients discontinued the intervention or presented adverse effects during the intervention. Demographic data from patients included in the study are displayed in Table 1. The age of the patients included presented a median of 23 years old, while no significant difference was observed between the patients allocated for each sequence of treatment. Both sequences of allocation present the same distribution as related to gender, while there was a predominance of females (64.0 %). Most patients included in the study demonstrated low anxiety (82.0%) to tooth bleaching without the sequences of treatment.

The results of risk to tooth sensitivity are presented in Table 2. The treatment received by the patient did not affect the risk of tooth sensitivity caused by bleaching for the evaluations performed during the procedure or after 24 h. On the other hand, the use of naproxen reduced the risk to tooth sensitivity in 57% of patients when measured immediately after the second session of bleaching. The same effect was not observed at the first session of tooth bleaching.

Regarding the level of sensitivity, results from VRS and VAS are presented in Tables 3 and 4, respectively. At evaluations performed during the tooth bleaching and after 24 hours (only for verbal scale), treatment did not affect the level of sensitivity. However, a lower level of tooth sensitivity was observed in patients who received naproxen in the evaluation performed immediately after the second session, irrespective of the scale used. During the second session, only the VAS demonstrated reduced tooth sensitivity for the patients who received naproxen. On the other hand, no effect of preemptive use of naproxen was observed after the first session.

The results of color evaluation are presented in Table 5. At baseline, the patients allocated to sequence placebo/naproxen presented whiter teeth (lowest values of scores) than those allocated to the other sequence. However, no difference on average scores was observed one week after both sessions of bleaching. A tendency to score reduction within the bleaching sessions was observed.

Discussion

Despite the cytoplasmic extensions of the odontoblasts, dentinal fluid, and enzymes from pulp tissue to hinder peroxide penetration through the pulp chamber, it is common for patients submitted to in-office bleaching to report postoperative tooth sensitivity.^{2-4,8,13} This sensitivity is related to inflammatory processes induced by the presence of peroxide and its products in pulp tissue, resulting in a reduction of cell proliferation, metabolism, viability, pulp-reparative capacity, and pain.¹¹ Inflammatory processes are extremely complex, and several mediators of pain and inflammation are released by host cells in response to specific stimuli. Thus, oxidative stress caused by peroxide penetration into the pulp chamber increases the level of mediators of inflammation as prostaglandins, bradykinin, and substance P.^{24,25,31} Among these mediators, the presence of bradykinin was seen in the inflammatory process in pulp tissue, and this nonapeptide plays a pivotal role in the production of pain.³²

In the present study, the non-steroidal anti-inflammatory naproxen was preemptively administered to reduce the risk of postoperative tooth sensitivity caused by in-office bleaching. Naproxen sodium is a propionic acid derivative that inhibits the cyclooxygenase pathway, thus preventing the release of inflammatory mediators such as prostaglandins and bradykinin.²⁷ Prior studies evaluating the effect of anti-inflammatories on prevention of tooth sensitivity caused by bleaching did not demonstrate effectiveness of the drugs evaluated, and the main effects of these medications were over prostaglandins.²⁰⁻²³ These previous findings motivated this study to evaluate whether some drug may be effective on bradykinin. Interestingly, preemptive naproxen administration was only effective in reducing tooth sensitivity (both risk and level) reported at the second bleaching session; mainly the sensitivity measured immediately after the last session. One important observation was that only VAS showed a reduction of tooth sensitivity with naproxen when the evaluation was carried out during the second bleaching procedure. Contrary to VRS that uses discrete data (score), continuous data are obtained with VAS, allowing higher sensitivity to measure slight differences.

In addition to peroxide concentration, the number of exposures of pulp tissue to a bleaching agent is closely related to the inflammatory response.³³⁻³⁵ Therefore, an increased level of inflammatory mediators can be expected after the second session

compared to that observed after the first one. It was demonstrated that the action of naproxen over bradykinin depends on the presence of prostaglandins;²⁷ thus, it was speculated that a higher level of pulp inflammation after the second session increased the effectiveness of naproxen to reduce tooth sensitivity. However, even in the second session, using preemptive naproxen did not affect the risk of tooth sensitivity reported by patients during the bleaching procedure and after 24 h, while a reduced effect on sensitivity was observed during the procedure. These outcomes are related to the pharmacokinetics of naproxen after oral administration. Oral naproxen reaches its peak of plasma concentration after 2 to 4 hours.³⁶ Considering the methodology used in the present study, that means the plasma concentration of naproxen was reached during or a few minutes after the bleaching procedure. The study design with preemptive treatment administered 1 h prior to the bleaching procedure was defined based on clinical protocols to prevent postoperative pain using single dose of drugs.^{37,38} However, the findings of the present study suggest that this delay time cannot be enough to allow more effective action of some anti-inflammatory drugs on the prevention of trans-operative pain.

Regarding the absence of difference between the placebo and naproxen treatments after 24 h, it is important to emphasize that the risk to tooth sensitivity was lower than expected (absolute risk ranging from 5 to 20%) irrespective of the treatment. The reduced sensitivity was probably due to the bleaching agent being more alkaline than those used in prior studies^{2-4,20} and to the presence of calcium in the agent.¹³ Furthermore, the elimination half-life ($t_{1/2}$) of naproxen is achieved after approximately 18 h from its administration,³⁶ while slight effects of a single dose use can be expected after 24 h. This $t_{1/2}$ of naproxen also demonstrated that the a 1-week wash-out period used in this study, which is 9 times higher than the $t_{1/2}$, was enough to avoid any residual effect of the naproxen administered at the first session.

In addition to evaluating tooth sensitivity, color alteration reached with the bleaching procedures was also evaluated. Clinical trials evaluating bleaching procedures commonly expect at least 30 days for color to stabilize prior to final color measurement.³⁹ A shorter time was used in the present study because the main aim was to evaluate tooth sensitivity reported by patients instead of effectiveness of the bleaching technique. Thus, the statistical analysis performed for color evaluation did not

aim to compare the effect of treatment (naproxen or placebo) on bleaching effectiveness. Instead, the color evaluation aimed to indicate that bleaching procedures performed in patients allocated at both sequence of treatments resulted in tooth bleaching; demonstrating the action of hydrogen peroxide, which is also responsible for tooth sensitivity. In fact, the bleaching procedure carried out in the present study resulted in similar bleaching effect observed as prior studies using the same tool for color evaluation.^{4,40,41} Despite the use of initial tooth color as inclusion criteria, the patients allocated to the sequence started with naproxen showed darker teeth than those allocated for the other sequence of treatment. However, the average of shade scores was similar between the two sequences of allocation following the first session of bleaching. The bleaching effect is usually more pronounced when the procedure is performed on darker teeth, while it is limited when performed on whiter ones.⁴²

In conclusion, the preemptive administration of naproxen in a single dose one hour prior to a bleaching procedure has limited effect on reducing tooth sensitivity. An approximate 57% reduction of tooth sensitivity was observed only after the second session, when a reduction in the intensity level of sensitivity was also reported. However, overall, administering a single dose of naproxen prior to a bleaching procedure did not affect risk and level of tooth sensitivity. The cross-over design of the present study aimed to reduce bias related to population (age, gender, etc.) in relation to tooth sensitivity. Despite this experimental design eliminating the difference between evaluated treatments, the population studied presented a predominance of young (median age of 23 years) and female patients (64%). Pain threshold differences between genders have been demonstrated, so the outcomes found in the present study could be different if more men were evaluated.⁴³ Furthermore, outcomes from young patients cannot generalize for a general population of older adults.^{42,44}

Conclusion

Preemptive administration of single-dose naproxen has limited effect on the risk and level of tooth sensitivity reported by patients subjected to in-office bleaching, and a reduction in sensitivity was only observed immediately after the second session.

References

1. Moghadam FV, Majidinia S, Chasteen J & Ghavamnasiri M (2013) The degree of color change, rebound effect and sensitivity of bleached teeth associated with at-home and power bleaching techniques: A randomized clinical trial *European Journal of Dentistry* **7**(4) 405-411 <http://dx.doi.org/10.4103/1305-7456.120655>
2. Martín J, Vildósola P, Bersezio C, Herrera A, Bortolatto J, Saad JR, Oliveira OB Jr & Fernández E (2015) Effectiveness of 6% hydrogen peroxide concentration for tooth bleaching - A double-blind, randomized clinical trial *Journal of Dentistry* **43**(8) 965-972. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2015.05.011>
3. de Paula EA, Nava JA, Rosso C, Benazzi CM, Fernandes KT, Kossatz S, Loguercio AD & Reis A (2015) In-office bleaching with a two- and seven-day intervals between clinical sessions: A randomized clinical trial on tooth sensitivity *Journal of Dentistry* **43**(4) 424-429. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2014.09.009>
4. Correa AC, Santana TR, Nahsan FP, Loguercio AD & Faria-E-Silva AL (2016) The Impact of a Customized Tray on In-Office Bleaching Tooth Sensitivity: A Randomized Clinical Trial *Operative Dentistry* **41**(1) 15-22. <http://dx.doi.org/10.2341/15-029-C>
5. Dahl JE & Pallesen U (2003) Tooth bleaching - a critical review of the biological aspects *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* **14**(4) 292-304. <http://dx.doi.org/10.1177/1544111130301400406>
6. Goldberg M, Grootveld M & Lynch E (2010) Undesirable and adverse effects of tooth-whitening products: a review *Clinical Oral Investigations* **14**(1) 1-10. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-009-0302-4>
7. Paula AB, Dias MI, Ferreira MM, Carrilho T, Marto CM, Casalta J, Cabrita AS & Carrilho E (2015) Effects on gastric mucosa induced by dental bleaching - an experimental study with 6% hydrogen peroxide in rats *Journal Applied Oral Science* **23**(5) 497-507. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-775720150235>
8. Mena-Serrano AP, Parreiras SO, do Nascimento EM, Borges CP, Berger SB, Loguercio AD & Reis A (2015) Effects of the concentration and composition of in-

office bleaching gels on hydrogen peroxide penetration into the pulp chamber *Operative Dentistry* **40(2)** E76-82. <http://dx.doi.org/10.2341/13-352-L>

9. Soares DG, Basso FG, Hebling J & de Souza Costa CA (2015) Immediate and late analysis of dental pulp stem cells viability after indirect exposition to alternative in-office bleaching strategies *Clinical Oral Investigations* **19(5)** 1013-1020.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00784-014-1321-3>

10. de Almeida LC, Soares DG, Gallinari MO, de Souza Costa CA, Dos Santos PH & Briso AL (2015) Color alteration, hydrogen peroxide diffusion, and cytotoxicity caused by in-office bleaching protocols. *Clinical Oral Investigations* **19(3)** 673-680.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00784-014-1285-3>

11. Markowitz K (2010) Pretty painful: why does tooth bleaching hurt? *Medical Hypotheses* **74(5)** 835-840. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.11.044>

12. Wu TT, Li LF, Du R, Jiang L & Zhu YQ (2013) Hydrogen peroxide induces apoptosis in human dental pulp cells via caspase-9 dependent pathway *Journal of Endodontics* **39(9)** 1151-1155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2013.06.006>

13. Reis A, Kossatz S, Martins GC & Loguercio AD (2013) Efficacy of and effect on tooth sensitivity of in-office bleaching gel concentrations: a randomized clinical trial *Operative Dentistry* **38(4)** 386-393. <http://dx.doi.org/10.2341/12-140-C>

14. Meireles SS, Goettems ML, Dantas RV, Bona AD, Santos IS & Demarco FF (2014) Changes in oral health related quality of life after dental bleaching in a double-blind randomized clinical trial *Journal of Dentistry* **42(2)** 114-121.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2013.11.022>

15. Leonard RH Jr, Smith LR, Garland GE & Caplan DJ (2004) Desensitizing agent efficacy during whitening in an at-risk population *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* **16(1)** 49-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1708-8240.2004.tb00452.x>

16. Tay LY, Kose C, Loguercio AD & Reis A (2009) Assessing the effect of a desensitizing agent used before in-office tooth bleaching *The Journal of the American Dental Association* **140(10)** 1245-1251.

<http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0047>

17. Maghaireh GA, Alzraikat H & Guidoum A (2014) Assessment of the effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on postoperative sensitivity associated with in-office vital tooth whitening *Operative Dentistry* **39(3)** 239-247. <http://dx.doi.org/10.2341/12-527-C>
18. Bonafé E, Loguercio AD, Reis A & Kossatz S (2014) Effectiveness of a desensitizing agent before in-office tooth bleaching in restored teeth. *Clinical Oral Investigations* **18(3)** 839-845. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-013-1055-7>
19. de Paula EA, Kossatz S, Fernandes D, Loguercio AD & Reis A (2014) Administration of ascorbic acid to prevent bleaching-induced tooth sensitivity: a randomized triple-blind clinical trial *Operative Dentistry* **39(2)** 128-135. <http://dx.doi.org/10.2341/12-483-C>
20. Paula E, Kossatz S, Fernandes D, Loguercio A & Reis A (2013) The effect of perioperative ibuprofen use on tooth sensitivity caused by in-office bleaching *Operative Dentistry* **38(6)** 601-608. <http://dx.doi.org/10.2341/12-107-C>
21. de Paula EA, Loguercio AD, Fernandes D, Kossatz S & Reis A (2013) Perioperative use of an anti-inflammatory drug on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a randomized, triple-blind clinical trial *Clinical Oral Investigations* **17(9)** 2091-2097. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-013-0918-2>
22. Faria-E-Silva AL, Nahsan FP, Fernandes MT & Martins-Filho PR (2015) Effect of preventive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on sensitivity after dental bleaching: a systematic review and meta-analysis *The Journal of the American Dental Association* **146 (2)** 87-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2014.10.007>
23. Rezende M, Bonafé E, Vochikovski L, Farago PV, Loguercio AD, Reis A & Kossatz S (2016) Pre- and postoperative dexamethasone does not reduce bleaching-induced tooth sensitivity: A randomized, triple-masked clinical trial *The Journal of the American Dental Association* **147(1)** 41-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2015.07.003>
24. Lepinski AM, Hargreaves KM, Goodis HE & Bowles WR (2000) Bradykinin levels in dental pulp by microdialysis *Journal of Endodontics* **26(12)** 744-747. <http://dx.doi.org/10.1097/00004770-200012000-00020>

25. Killough SA, Lundy FT & Irwin CR (2009) Substance P expression by human dental pulp fibroblasts: a potential role in neurogenic inflammation *Journal of Endodontics* **35**(1) 73-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joen.2008.10.010>
26. Inoue K, Motonaga A, Dainaka J, Nishimura T, Hashii H, Yamate K, Ueda F & Kimura K (1994) Effect of etodolac on prostaglandin E2 biosynthesis, active oxygen generation and bradykinin formation *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids* **51**(6) 457-462. [http://dx.doi.org/10.1016/0952-3278\(94\)90065-5](http://dx.doi.org/10.1016/0952-3278(94)90065-5)
27. Maubach KA & Grundy D (1999) The role of prostaglandins in the bradykinin-induced activation of serosal afferents of the rat jejunum in vitro *The Journal of Physiology* **515**(1) 277–285. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.277ad.x>
28. Xue B, Kasparek MS, Müller MH & Kreis ME (2015) Modulation of intestinal afferent nerve sensitivity to inflammatory mediators following systemic endotoxin in mice *Neurogastroenterology & Motility* **27**(4) 550-558. <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12531>
29. Schulz KF, Altman DG & Moher D (2010) CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* **1**(2) 100-107. <http://dx.doi.org/10.4103/0976-500X.72352>
30. Hu LW, Gorenstein C & Fuentes D (2007) Portuguese version of Corah's Dental Anxiety Scale: transcultural adaptation and reliability analysis *Depression and Anxiety* **24**(7) 467-471. <http://dx.doi.org/10.1002/da.20258>
31. Kim DS, Kang SI, Lee SY, Noh KT & Kim EC (2014) Involvement of SDF-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in hydrogen peroxide-induced extracellular matrix degradation in human dental pulp cells *International Endodontic Journal* **47**(3) 298-308. <http://dx.doi.org/10.1111/iej.12147>
32. Schuelert N, Just S, Corradini L, Kuelzer R, Bernloehr C & Doods H (2015) The bradykinin B1 receptor antagonist BI113823 reverses inflammatory hyperalgesia by desensitization of peripheral and spinal neurons *European Journal of Pain* **19**(1) 132-142. <http://dx.doi.org/10.1002/ejp.573>
33. Trindade FZ, Ribeiro AP, Sacono NT, Oliveira CF, Lessa FC, Hebling J & Costa CA (2009) Trans-enamel and trans-dentinal cytotoxic effects of a 35% H2O2 bleaching gel on cultured odontoblast cell lines after consecutive applications

International Endodontic Journal **42(6)** 516-524. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2591.2009.01544.x>

34. Ferreira VG, Nabeshima CK, Marques MM, Paris AF, Gioso MA, dos Reis RS & Machado ME (2013) Tooth bleaching induces changes in the vascular permeability of rat incisor pulps *American Journal of Dentistry* **26(5)** 298-300.

35. Soares DG, Basso FG, Hebling J & de Souza Costa CA (2014) Concentrations of and application protocols for hydrogen peroxide bleaching gels: effects on pulp cell viability and whitening efficacy *Journal of Dentistry* **42(2)** 185-198.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2013.10.021>

36. Choi HG, Jeon JY, Kwak SS, Kim H, Jin C, Im YJ, Kim EY, Wang HM, Kim Y, Lee SY & Kim MG (2015) Pharmacokinetic comparison study of a combination containing 500 mg of Naproxen and 20 mg of Esomeprazole: a randomized, single-dose, 2-way crossover, open-label study in healthy Korean men *Clinical Therapeutics* **37(1)** 83-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.11.004>

37. Mason L, Edwards JE, Moore RA & McQuay HJ (2004) Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4) CD004234. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>

38. Moore RA, Derry S, McQuay HJ & Wiffen PJ (2011) Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults *Cochrane Database of Systematic Reviews* (9) CD008659 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008659>

39. Matis BA, Cochran MA & Eckert G (2009) Review of the effectiveness of various tooth whitening systems *Operative Dentistry* **34(2)** 230-235. <http://dx.doi.org/10.2341/08-74>

40. de Geus JL, de Lara MB, Hanzen TA, Fernández E, Loguercio AD, Kossatz S & Reis A (2015) One-year follow-up of at-home bleaching in smokers before and after dental prophylaxis *Journal of Dentistry* **43(2)** 1346-1351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2015.08.009>

41. de Geus JL, Rezende M, Margraf LS, Bortoluzzi MC, Fernández E, Loguercio AD, Reis A & Kossatz S (2015) Evaluation of genotoxicity and efficacy of at-home bleaching in smokers: a single-blind controlled clinical trial *Operative Dentistry* **40(2)** E47-55. <http://dx.doi.org/10.2341/14-121-C>

42. Rezende M, Loguercio AD, Kossatz S & Reis A (2016) Predictive factors on the efficacy and risk/intensity of tooth sensitivity of dental bleaching: A multi regression and logistic analysis *Journal of Dentistry* **45(1)** 1-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdent.2015.11.003>
43. Chunhacheevachaloke E & Ajcharanukul O (2016) Effects of conducting media and gender on an electric pulp test *International Endodontic Journal* **49(3)** 237-244.
<http://dx.doi.org/10.1111/iej.12446>
44. Saxena I, Kumar M, Barath AS, Verma A, Garg S & Kumar M (2015) Effect of Age on Response to Experimental Pain in Normal Indian Males *Journal of Clinical and Diagnostic Research* **9(9)** CC05-8. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/15385.6516>

Tables

Table 1. Baseline demographic characteristics of the study population.

Age (years)		Median (1 st / 3 rd quartiles)
Total		23 (21/ 26)
Placebo/ Naproxen	23 (21/ 26)	p* = 0.883
Naproxen/ Placebo	23 (22/ 26)	
Gender		
Total		Proportion (%)
Male	18 (36.0 %)	p** = 1.000
Female	32 (64.0 %)	
Placebo/ Naproxen		
Male	9 (36.0%)	
Female	16 (64.0 %)	
Naproxen/ Placebo		
Male	9 (36.0%)	
Female	16 (64.0 %)	
Level of anxiety		Proportion (%)
Total		
Low anxiety	41 (82.0%)	P*** = 0.836
Moderate anxiety	6 (12.0%)	
High anxiety	3 (6.0%)	
Placebo/ Naproxen		
Low anxiety	21 (84.0%)	
Moderate anxiety	3 (12.0%)	
High anxiety	1 (4.0%)	
Naproxen/ Placebo		
Low anxiety	20 (80.0%)	
Moderate anxiety	3 (12.0%)	
High anxiety	2 (8.0%)	

* Mann-Whitney Rank Sum Test; ** Fisher Exact Test; *** Chi-square test.

Table 2. Results for risk to tooth sensitivity observed for each treatment.

Session	Moment of evaluation	During		Immediately after		24h after	
	Treatment	Naproxen	Placebo	Naproxen	Placebo	Naproxen	Placebo
1 st session	Presence of sensitivity (yes/no)	14/11	10/15	10/15	9/16	4/21	1/24
	Absolute risk (95% CI)	0.56 (0.37 – 0.73)	0.40 (0.23 – 0.59)	0.40 (0.23 – 0.59)	0.36 (0.20 – 0.56)	0.16 (0.06 – 0.35)	0.04 (0.01 – 0.20)
	Odds ratio (95% CI)	1.91 (0.62 – 5.88)		1.19 (0.38 – 3.72)		4.58 (0.47 – 44.17)	
	Relative risk (95% CI)	1.27 (0.73 – 2.23)		1.11 (0.55 – 2.26)		4.00 (0.48 – 33.33)	
	p-value*	0.396		1.000		0.349	
2 nd session	Presence of sensitivity (yes/no)	9/16	14/11	6/19	14/11	1/24	4/21
	Absolute risk (95% CI)	0.36 (0.20 – 0.56)	0.56 (0.37 – 0.73)	0.24 (0.12 – 0.43)	0.56 (0.37 – 0.73)	0.04 (0.01 – 0.20)	0.16 (0.06 – 0.35)
	Odds ratio (95% CI)	0.44 (0.14 – 1.38)		0.25 (0.07 – 0.83)		0.22 (0.02 – 2.11)	
	Relative risk (95% CI)	0.64 (0.34 – 1.20)		0.43 (0.20 – 0.93)		0.25 (0.03 – 2.08)	
	p-value*	0.256		0.042		0.349	
Average	Odds ratio (95% CI)**	0.93 (0.43 – 2.01)		0.56 (0.25 – 1.25)		1.00 (0.28 – 3.60)	
	Relative risk***	0.96		0.70		1.00	
	p-value****	0.789		0.264		0.617	

* Fisher Exact Test; ** Mantel-Haenszel common odds ratio estimate; *** Based on odds ratio estimated; ****McNemar's Test. CI = confidence interval.

Table 3. Results for level of tooth sensitivity observed for each treatment using the verbal scale.

Moment of evaluation	1st session			2nd session			Average		
	Naproxen	Placebo	p-value*	Naproxen	Placebo	p-value*	Naproxen	Placebo	p-value**
During	1.00 (0.00/ 2.00)	0.00 (0.00/ 1.00)	0.225	0.00 (0.00/ 1.00)	1.00 (0.00/ 1.00)	0.087	0.00 (0.00/ 1.00)	0.00 (0.00/ 1.00)	0.833
Immediately after	0.00 (0.00/ 0.00)	0.00 (0.00/ 1.00)	0.098	0.00 (0.00/ 0.00)	1.00 (0.00/ 1.00)	0.038	0.00 (0.00/ 1.00)	0.00 (0.00/ 1.00)	0.261
24 h after	0.00 (0.00/ 0.00)	0.00 (0.00/ 0.00)	0.162	0.00 (0.00/ 0.00)	0.00 (0.00/ 0.00)	0.162	0.00 (0.00/ 0.00)	0.00 (0.00/ 0.00)	1.000

*Mann-Whitney Rank Sum Test; ** Wilcoxon Signed Rank Test.

Table 4. Results (means, standard deviation) for level of tooth sensitivity observed for each treatment using the VAS.

Moment of evaluation	1st session			2nd session			Average		
	Naproxen	Placebo	p-value*	Naproxen	Placebo	p-value*	Naproxen	Placebo	p-value**
During	2.51 (2.09)	1.66 (2.05)	0.108	0.99 (1.01)	1.88 (1.85)	0.018	1.75 (2.11)	1.77 (1.94)	0.587
Immediately after	2.09 (2.19)	2.00 (2.25)	0.406	1.03 (1.54)	2.24 (2.31)	0.004	1.56 (1.95)	2.12 (2.26)	0.039

*Mann-Whitney Rank Sum Test; ** Wilcoxon Signed Rank Test.

Table 5. Results (Median; 1st/ 3rd quartiles) for evaluation of bleaching effect.

Sequence of treatment	Baseline	After 1 st session	After 2 nd session
Placebo/Naproxen	8.3 (8.1/ 8.6)	4.3 (3.8/ 4.3)	4.0 (3.3/4.5)
	p* = 0.020	p* = 0.066	p* = 0.992
Naproxen/Placebo	9.0 (8.3/ 9.3)	5.5 (4.3/ 6.3)	4.0 (3.3/4.3)
Average	8.0 (8.3/ 9.3) ^A	4.9 (3.9/ 5.9) ^B	4.0 (3.3/ 4.5) ^C

*Mann-Whitney Rank Sum Test. Distinct letters indicate statistical difference (p < 0.05).

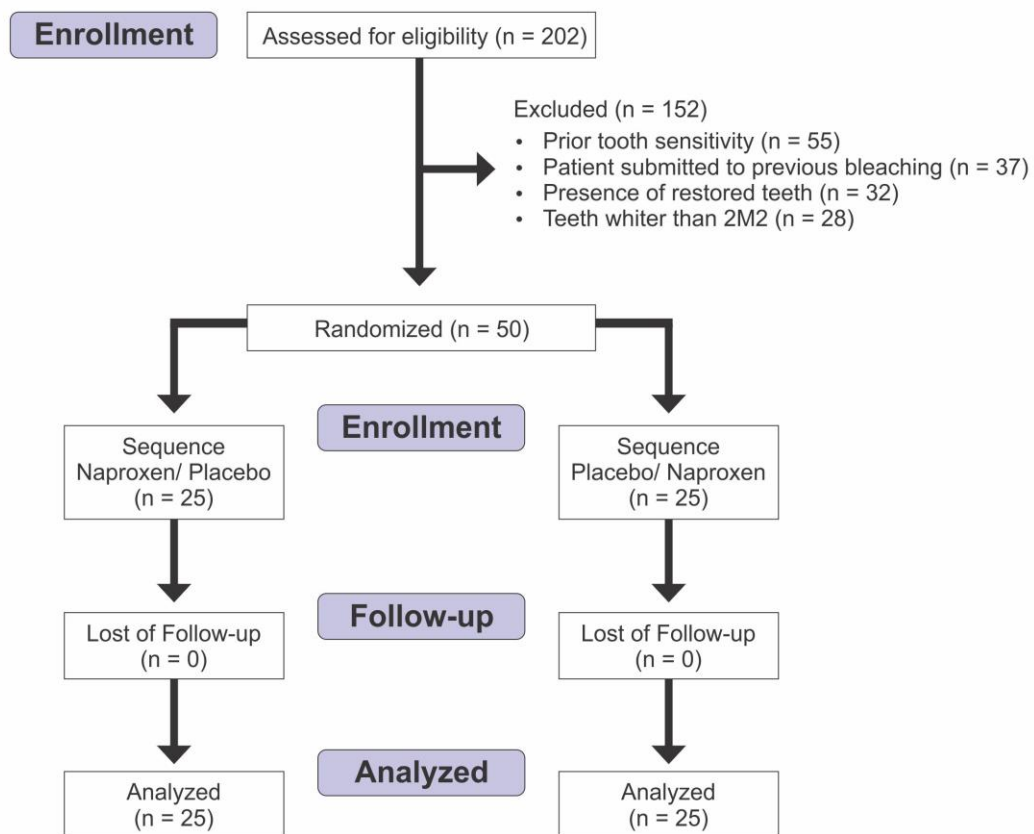


Figure 1. Flow diagram of the clinical trial.

6-Considerações Finais

A administração preventiva de dose única de Naproxeno teve efeito limitado sobre o risco e o nível de sensibilidade dentária relatada por pacientes submetidos ao clareamento em consultório. Este anti-inflamatório apenas alterou a sensibilidade relatada após a segunda sessão de clareamento, quando houve uma redução no risco e no nível de sensibilidade.

7- Comunicado de imprensa (PRESS RELEASE):

Uso de anti-inflamatório demonstrou ter limitado efeito no controle de dor causado por clareamento dental

A busca por sorrisos mais agradáveis e brancos tem levado muito pacientes a procurarem os consultórios odontológicos em busca de clareamento dental. Dentre as técnicas disponíveis para tornar os dentes mais brancos, as realizadas no consultório pelo profissional têm demonstrado boa efetividade ao passo que todo o procedimento é supervisionado pelo cirurgião-dentista. Entretanto, o relato de dor durante e nas primeiras horas após o procedimento é frequente pelos pacientes submetidos a clareamento em consultório. Isto ocorre devido ao uso de peróxidos (agentes que promovem a liberação de oxigênio) em maior concentração do que nas técnicas em que o paciente usa moldeiras. Esta maior concentração de peróxidos é devido a necessidade de se conseguir o efeito clareador em menor tempo de uso (geralmente menos que uma hora). Entretanto, o peróxido aplicado sobre a superfície do dente pode alcançar a polpa dental, que é onde se localiza a inervação do dente, e promover inflamação deste tecido, o que é sentido pelo paciente como sensibilidade dolorosa. Alguns estudos têm buscado alternativas para reduzir esta sensibilidade pós-clareamento, incluindo o uso prévio de medicamentos anti-inflamatórios para prevenir a inflamação da polpa dental.

Nos estudos prévios com anti-inflamatórios nenhum efeito significativo foi observado na redução da sensibilidade dolorosa causada pelo clareamento dental realizado em consultório. Buscando avaliar medicamentos diferentes dos já estudados, pesquisadores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Sergipe avaliaram o efeito do anti-inflamatório Naproxeno sobre a sensibilidade causada pelo clareamento. A pesquisa, que foi a dissertação de Mestrado da aluna Micaelle Tenório Guedes Fernandes, orientada pelo Prof. Dr. André Luís Faria-e-Silva, realizou o clareamento de 50 pacientes em duas sessões, com um intervalo de 1 semana entre elas. Antes do clareamento, os pacientes recebiam uma cápsula do anti-inflamatório ou uma outra similar, mas sem nenhum medicamento, conhecida como placebo e usada para controlar os dados do estudo. Na segunda sessão, os pacientes que receberam o anti-inflamatório na primeira sessão recebiam o placebo e vice-versa. Os resultados, entretanto, mostraram que o uso do Naproxeno apenas reduziu a chance de sensibilidade e o nível de dor após a segunda sessão de clareamento, sem nenhum efeito

durante o clareamento ou na primeira sessão. Outros medicamentos têm sido avaliados pelo grupo de pesquisa coordenado pelo Prof. André Faria-e-Silva, sendo estes trabalhos financiados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

1. Meireles SS, Goettems ML, Dantas RV, Bona AD, Santos IS, Demarco FF. Changes in oral health related quality of life after dental bleaching in a double-blind randomized clinical trial. *J Dent* 2014;**42**(2):114-21.
2. Li Y. Toxicological considerations of tooth bleaching using peroxide-containing agents. *J Am Dent Assoc* 1997;**128 Suppl**:31S-36S.
3. Eimar H, Siciliano R, Abdallah MN, Nader SA, Amin WM, Martinez PP, et al. Hydrogen peroxide whitens teeth by oxidizing the organic structure. *J Dent* 2012;**40 Suppl 2**:e25-33.
4. Costa CA, Riehl H, Kina JF, Sacono NT, Hebling J. Human pulp responses to in-office tooth bleaching. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;**109**(4):e59-64.
5. Trindade FZ, Ribeiro AP, Sacono NT, Oliveira CF, Lessa FC, Hebling J, et al. Trans-enamel and trans-dentinal cytotoxic effects of a 35% H₂O₂ bleaching gel on cultured odontoblast cell lines after consecutive applications. *Int Endod J* 2009;**42**(6):516-24.
6. de Paula EA, Loguercio AD, Fernandes D, Kossatz S, Reis A. Perioperative use of an antiinflammatory drug on tooth sensitivity caused by in-office bleaching: a randomized, tripleblind clinical trial. *Clin Oral Investig* 2013;**17**(9):2091-7.
7. Paula E, Kossatz S, Fernandes D, Loguercio A, Reis A. The effect of perioperative Ibuprofen use on tooth sensitivity caused by in-office bleaching. *Oper Dent* 2013;**38**(6):601-8.
8. Bonafe E, Loguercio AD, Reis A, Kossatz S. Effectiveness of a desensitizing agent before in-office tooth bleaching in restored teeth. *Clin Oral Investig* 2014;**18**(3):839-45.
9. de Paula EA, Kossatz S, Fernandes D, Loguercio AD, Reis A. Administration of ascorbic acid to prevent bleaching-induced tooth sensitivity: a randomized triple-blind clinical trial. *Oper Dent* 2014;**39**(2):128-35.
10. Charakorn P, Cabanilla LL, Wagner WC, Foong WC, Shaheen J, Pregitzer R, et al. The effect of preoperative ibuprofen on tooth sensitivity caused by in-office bleaching. *Oper Dent* 2009;**34**(2):131-5.

11. Caviedes-Bucheli J, Ariza-Garcia G, Restrepo-Mendez S, Rios-Osorio N, Lombana N, Munoz HR. The effect of tooth bleaching on substance P expression in human dental pulp. *J Endod* 2008;**34**(12):1462-5.
12. Lepinski AM, Hargreaves KM, Goodis HE, Bowles WR. Bradykinin levels in dental pulp by microdialysis. *J Endod* 2000;**26**(12):744-7.
13. Inoue K, Motonaga A, Dainaka J, Nishimura T, Hashii H, Yamate K, et al. Effect of etodolac on prostaglandin E2 biosynthesis, active oxygen generation and bradykinin formation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1994;**51**(6):457-62.

ANEXO I – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJÚ/ UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DO ETODOLACO E NAPROXENO NA REDUÇÃO DE SENSIBILIDADE RELACIONADA AO CLAREAMENTO DENTAL: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO TRIPLO CEGO

Pesquisador: savil costa vaez

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 37578714.4.0000.5546

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 864.033

Data da Relatoria: 05/11/2014

Apresentação do Projeto:

Projeto adequado a plataforma brasil , refere como Instituição proponente o Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFS.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:Esta proposta objetiva, através de ensalo clínico randomizado controlado, avaliar a eficiência do uso do Etodolaco e Naproxeno, previamente ao procedimento clareador, na redução da hipersensibilidade pós-operatória.

Objetivo Secundário:Avallar a presença de sensibilidade dentária (risco absoluto), durante o procedimento de clareamento dental em consultório, durante, imediatamente e até 24 horas após o tratamento;2. Avallar a Intensidade de sensibilidade dentária, durante o procedimento de clareamento dental em consultório,durante, imediatamente e até 24 horas após o tratamento;3. Avallar as alterações de cor após protocolo de clareamento dentalutilizado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:Interação medicamentosa ou alergia a qualquer componente dos anti-inflamatórios Fanclox®

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Senador

CEP: 49.080-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufse.br

e Vimovo®. Benefícios: Diminuição da hipersensibilidade decorrente do tratamento clareador de consultório.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Ensaio clínico randomizado controlado. (<http://www.consort-statement.org/>). Intervencionista, com o uso de placebo como controle e tendo de como desfecho principal o risco absoluto de sensibilidade pós-operatória observado 24 horas após o procedimento clareador. O ensaio será baseado na seguinte questão PICO, havendo alteração apenas do componente P entre cada Intervenção: P (Population – população do estudo): pacientes adultos acima de 18 anos e que apresentem necessidade de clareamento dental. I: (Intervention – Intervenção experimental): Uso prévio de Etodolaco e Naproxeno previamente ao clareamento dental em consultório. C: (Control – Intervenção controle): Uso prévio de placebo ao clareamento dental em consultório. O: (Outcomes – resultado, ou desfecho primário): risco absoluto de sensibilidade dental após o procedimento clareador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. Folha de rosto apresenta assinatura do pesquisador e instituição proponente.
2. TCLE: esclarece o procedimento, risco, benefício indireto e garantia da assistência.
3. Cronograma e Orçamento exequíveis.

Recomendações:

No segundo parágrafo do TCLE, retirar a justificativa, escrita com alguns termos técnicos de difícil compreensão: "tecidos duros dentais, polpa dental".

No TCLE além de citar o benefício indireto ao sugerir um protocolo clínico, descrever o benefício direto da assistência ao voluntário desta pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ver recomendações.

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Senatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79) 2105-1805

E-mail: cephu@ufse.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE
ARACAJU/ UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE/ HU-



Continuação do Parecer: 064.033

ARACAJU, 10 de Novembro de 2014

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Beldicechi*

Bairro: Senador

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)2105-1805

E-mail: cephu@ufse.br

Página 03 de 03

ANEXO II – Registro do ensaio clínico

ClinicalTrials.gov

A service of the U.S. National Institutes of Health

[Find Studies](#) ▾ [About Clinical Studies](#) ▾ [Submit Studies](#) ▾ [Resources](#) ▾ [About This Site](#) ▾

[Home](#) > [Find Studies](#) > [Search Results](#) > [Study Record Detail](#)

Naproxen on Tooth Sensitivity Caused by In-office Bleaching

Sponsor:

Universidade Federal de Sergipe

Information provided by (Responsible Party):

André Luis Faria e Silva, Universidade Federal de Sergipe

ClinicalTrials.gov Identifier:

NCT02463552

First received: May 29, 2015

Last updated: June 1, 2015

Last verified: June 2015

[History of Changes](#)

ANEXO III – Resultado dos testes de Concordância

Avaliador 1 – Intra-examinador

Dia1 * Dia2 Crosstabulation

			Dia2			Total
			7,00	8,00	9,00	
Dia1	7,00	Count	8	2	0	10
		Expected Count	3,3	5,0	1,7	10,0
	8,00	Count	0	10	1	11
		Expected Count	3,7	5,5	1,8	11,0
	9,00	Count	0	0	3	3
		Expected Count	1,0	1,5	,5	3,0
Total	Count	8	12	4	24	
	Expected Count	8,0	12,0	4,0	24,0	

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,795	,110	5,194	,000
N of Valid Cases		24			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Avaliador 2 – Intra-examinador

Dia1 * Dia2 Crosstabulation

			Dia2			Total
			7,00	8,00	9,00	
Dia1	7,00	Count	10	0	0	10
		Expected Count	4,2	5,0	,8	10,0
	8,00	Count	0	12	0	12
		Expected Count	5,0	6,0	1,0	12,0
	9,00	Count	0	0	2	2
		Expected Count	,8	1,0	,2	2,0
Total	Count		10	12	2	24
	Expected Count		10,0	12,0	2,0	24,0

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	1,000	,000	5,946	,000
N of Valid Cases		24			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Inter-examinadores

Savil * Micaelle Crosstabulation

			Micaelle			Total
			7,00	8,00	9,00	
Savil	7,00	Count	18	0	0	18
		Expected Count	7,5	9,0	1,5	18,0
	8,00	Count	2	19	2	23
		Expected Count	9,6	11,5	1,9	23,0
	9,00	Count	0	5	2	7
		Expected Count	2,9	3,5	,6	7,0
Total		Count	20	24	4	48
		Expected Count	20,0	24,0	4,0	48,0

Symmetric Measures

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Measure of Agreement	Kappa	,683	,090	6,067	,000
N of Valid Cases		48			

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

ANEXO IV – Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome do Participante:

Título da Pesquisa: USO DE ETODOLACO E NAPROXENO NA REDUÇÃO DE SENSIBILIDADE RELACIONADA AO CLAREAMENTO DENTAL: ESTUDO CLÍNICO RANDOMIZADO CONTROLADO TRIPLO CEGO

Este estudo tem por objetivo avaliar o efeito do uso dos anti-inflamatórios (Etodolaco e Naproxeno) anteriormente ao clareamento dental em consultório na diminuição da sensibilidade dental.

Apesar de o clareamento dental ser um procedimento de rotina na clínica Odontológica e com resultados satisfatórios, o relato de sensibilidade pós-operatória é uma queixa comum dos pacientes pós-clareamento. Isto ocorre devido à passagem de produtos gerados pelo agente clareador através dos tecidos duros dentais, alcançando a polpa do dente, que o tecido responsável pelas respostas dolorosas do dente. Com isso, o uso prévio de medicamentos, pode auxiliar na redução da sensibilidade ou dor dentária.

Os pacientes serão submetidos ao tratamento clareador, através de técnica de clareamento dental comumente realizada em consultório. Esta técnica tem comprovada eficácia no clareamento de dentes escurecidos.

Todo procedimento clareador apresenta riscos de sensibilidade dolorosa. Entretanto, esta é reversível e regride ou desaparece em curto espaço de tempo. O efeito clareador também pode não ser alcançado, constituindo em limitações da técnica ou de respostas relacionadas ao tecido dental do paciente.

Pacientes com presença de sensibilidade dentária, mesmo após o uso de algum dos anti-inflamatórios, serão tratados com o uso de paracetamol e devidamente acompanhados e amparados pelos pesquisadores em todas as etapas do tratamento.

O benefício desta pesquisa será sugerir um protocolo clínico de prescrição prévia de anti-inflamatório que reduza a sensibilidade provocada pelo clareamento dental realizado em consultório, bem como irá tratar a necessidade de clareamento do voluntário.

Na pesquisa podem acontecer riscos de efeitos adversos como sensibilidade dolorosa e irritação gengival poderão ocorrer. Entretanto, estes são reversíveis e serão tratadas de forma adequada durante todo o procedimento.

Fotografias intra-orais, em que o paciente não é identificado, podem ser realizadas para ilustrar a metodologia e os resultados do estudo. Estas fotografias poderão ser posteriormente apresentadas em publicações e apresentação com finalidades científicas e/ou didáticas.

Os voluntários têm a garantia que receberão, a qualquer momento, respostas a qualquer pergunta e esclarecimento acerca dos procedimentos realizados, aos riscos e benefícios do estudo, bem como outras informações relacionadas a esta pesquisa que julgar importantes. Todas as informações referentes ao tratamento serão estritamente sigilosas.

Telefone para contato com o pesquisador

Pesquisadores responsáveis:

Dr. André Luis (79) 9192-9714

Dr^a Flavia Nahsan (79) 9148-0050

Pesquisadores:

Micaele Tenório (79) 9108-4411

Savil Vaez (79) 9199-4656.

Retirada do Consentimento

O voluntário tem a liberdade de retirar o consentimento a qualquer momento de deixar de participar da pesquisa.

Este documento foi redigido de acordo com as diretrizes e normas que regulamentam as pesquisas envolvendo seres humanos, atendendo as resoluções 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Eu,

—,

RG:_____, declaro que, tendo lido todas as informações acima, e suficientemente esclarecido (a) pelo pesquisador _____, estou plenamente de acordo com a realização deste estudo, autorizando, assim, minha participação.

Aracaju, _____ de _____ de 201____.

Assinatura do pesquisador

Assinatura do Participante

ANEXO V – Escala de Corah



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ESCALA DE CORAH

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: _____

ID do paciente (aleatorização): _____

A. Se você tiver que se submeter a uma cirurgia bucal amanhã, como se sentiria?

1. () – tudo bem, não me importaria
2. () – ficaria ligeiramente preocupado
3. () – sentiria um maior desconforto
4. () – estaria com medo do que poderá acontecer
5. () – ficaria muito apreensivo, não iria nem dormir direito

B. Quando você se encontra na sala de espera, aguardando para ser chamado pelo dentista, como se sente?

1. () – tranquilo, relaxado
2. () – um pouco desconfortável
3. () – tenso
4. () – ansioso ou com medo
5. () – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

C. Quando você já se encontra na cadeira do dentista, aguardando que ele comece a fazer a anestesia local, como você se sente?

1. () – tranquilo, relaxado
2. () – um pouco desconfortável
3. () – tenso
4. () – ansioso ou com medo
5. () – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal

D. Você já se encontra anestesiado. Enquanto aguarda o dentista pegar os instrumentos para começar a cirurgia, como se sente?

1. () – tranquilo, relaxado
2. () – um pouco desconfortável
3. () – tenso
4. () – ansioso ou com medo
5. () – tão ansioso ou com medo que começo a suar e me sentir mal.

ANEXO VI – Ficha de avaliação de cor



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

FICHA DE AVALIAÇÃO DE COR

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: _____

Número de paciente (aleatorização): _____

Dente	Momentos de avaliação					
	Baseline		Após 1ª sessão		Após 2ª sessão	
	Cor	Escore	Cor	Escore	Cor	Escore
13						
12						
11						
21						
22						
23						

ANEXO VII – Ficha de avaliação de sensibilidade



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

AVALIAÇÃO DE SENSIBILIDADE

Nome do paciente: _____

Data de nascimento: _____ Sexo: _____

Número de paciente (aleatorização): _____

Momento da Avaliação	1ª sessão			2ª sessão		
	EVA		Verbal	EVA		Verbal
	Medida	Escore	Escore	Medida	Escore	Escore
Baseline						
20 Min						
40 Min						
Imediatamente após						
Após 24 horas						